

Untersuchungen über zwei Naturstoffe:

VERBENALIN UND SCOPARIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II
der
Universität Zürich

von

Gustav Etter

aus Menzingen (Kt. Zug)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Druck: Calendaria AG., Immensee — 1949

Untersuchungen über zwei Naturstoffe:

VERBENALIN UND SCOPARIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der

Philosophischen Fakultät II
der
Universität Zürich

von

Gustav Etter

aus Menzingen (Kt. Zug)

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im chemischen Institut der Universität Zürich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer ausgeführt.

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, meinem sehr verehrten Lehrer für sein großes Interesse und sein Wohlwollen meinen herzlichen und bleibenden Dank auszusprechen.



Meinen lieben Eltern

Meinen lieben Verwandten Herrn und Frau Inglin

Inhaltsverzeichnis

Verbenalin

A. Theoretischer Teil:	Vorkommen des Verbenalins	5
	Physiologische Wirkung	5
	Chemie des Verbenalins	6
	Zusammenfassung	11
B. Experimenteller Teil:	Darstellung des Verbenalins	11
	Aglucon, Verbenalol	12
	Hydrierung des Verbenalins	12
	Desoxy-verbanol	13
	Nor-verbanol	13
	Dibenzoyl-nor-verbanol	13
	Dehydratisiertes Nor-verbanol	14

Scoparin

A. Theoretischer Teil:	Vorkommen des Scoparins	15
	Physiologische Wirkung	15
	Chemie des Scoparins	15
	Zusammenfassung	19
B. Experimenteller Teil:	Darstellung des Scoparins	20
	Abbau mit Bariumhydroxyd	20
	Abbau mit Perjodsäure	20
	Acetylierung des Perjodsäureabbauproduktes	21
	Verseifung des Acetylierungsproduktes	21
Literaturverzeichnis		23

Verbenalin

A. Theoretischer Teil

Vorkommen des Verbenalins

L. Bourdier¹⁾ isolierte 1908 das Verbenalin aus *Verbena officinalis* L. Diese Pflanze gehört zur Familie der Verbenaceen. Sie ist im Volke unter den Bezeichnungen Eisenkraut, Eisenbart, Heiligkraut oder Sagenkraut bekannt. Auffallend ist ihre Verbreitung über die ganze Erde, wurde sie doch auf allen Kontinenten festgestellt. Ihre ursprüngliche Heimat ist mit großer Wahrscheinlichkeit das Mittelmeergebiet. Bei den antiken Völkern stand das Eisenkraut in großem Ansehen, es wird schon von Plinius erwähnt. Neben medizinischer Verwendung diente es auch kultischen Zwecken.

1834 hatte Ph. L. Geiger²⁾ in der Wurzelrinde von *Cornus florida* L. eine Verbindung aufgefunden, die von R. Miller rein dargestellt und von B. Reichert³⁾ mit dem Verbenalin als identisch erkannt wurde. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression, auch stimmten die beiden Substanzen in ihren physikalischen Daten überein.

Die Identifizierung ist insofern von Interesse, als sie das Auftreten derselben Verbindung in zwei Pflanzen feststellt, die Familien angehören, welche zueinander in keiner engeren Verwandtschaft stehen.

Physiologische Wirkung

Die Injektion einer wässrigen Lösung von Verbenalin in den Rückenlymphsack von Fröschen⁴⁾ bei 0,1 mg pro 1 g Gewicht rief eine starke Schleimabsonderung hervor. Die Erhöhung der Dosis führte zu klonischen Krämpfen und schließlich zu völliger Lähmung.

Beim Meerschweinchen beobachtete man eine deutliche Beeinflussung der Uterusmuskulatur im Sinne einer kontraktionssteigernden Wirkung. Auf Herz- und Gefäßsystem, Atmung, Darm und enucleiertes Auge machte sich ein leicht parasymphathischerregender Einfluß bemerkbar⁵⁾. Die Aktivität von Acetylcholin wurde durch Verbenalin erhöht.

Am isolierten Kaninchendarm war bei der Injektion von Verbenalin eine Verstärkung der Amplitude und eine Regulation der Bewegung wahrzunehmen.

Die intravenöse Injektion zeigte beim Hund⁶⁾ keinen Einfluß auf den Harnstoff- und Zuckergehalt des Blutes. Das Verbenalin wurde im Harn unverändert ausgeschieden.

Chemie des Verbenalins

L. Bourdier¹⁾ erkannte den glucosidischen Bau des Verbenalins. Es gelang ihm aber nicht, neben d-Glucose auch das Aglucon in kristallisierter Form zu fassen. Er beschreibt das Verbenalin als farblose Kristalle von sehr bitterem Geschmack und vom Smp. 181,5°. Die Löslichkeiten bei 18° sind bezogen auf 100 g Lösungsmittel:

In Wasser	21,1 g
absol. Alkohol	1,1 g
Essigester, wasserfrei	0,4 g
Essigester, wasserhaltig	1,4 g

In Aether und Chloroform ist es unlöslich. Als spez. Drehung wurde ein Mittelwert von $[\alpha]_D = -180,52^\circ$ gefunden. Neutrales und basisches Bleiacetat fällen das Glucosid nicht. Auffallend ist das starke Reduktionsvermögen. Es ist das bis heute am stärksten reduzierende Glucosid. Bourdier fand, daß 1 g der Wirkung von 0,874 g Glucose entspricht. Sowohl Fehlingsche Lösung als auch ammoniakalisches Silbernitrat reagieren schon in der Kälte. Mit Phenylhydrazin erhielt Bourdier in wässriger Lösung eine rote Fällung mikrokristalliner Natur. Mit Hydroxylamin ergab sich ein farbloses, kristallisiertes Derivat, das sich bei 155° zersetzte. Mit fuchsin-schweifiger Säure war keine Rötung zu beobachten. Aus diesen Ergebnissen schloß der Autor auf eine Aldehydgruppe.

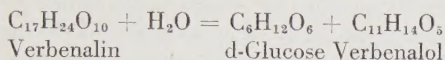
Für das Aglucon, das zwar nicht ganz rein war, gibt Bourdier eine tiefviolette Eisen-III-chloridreaktion an. Es reduziert Fehlingsche Lösung ebenfalls. Lackmus wird davon gerötet.

Ueber die Bruttoformel war sich der Entdecker des Verbenalins noch nicht ganz im klaren. Er führt die Formel $C_{17}H_{26}O_{10}$ an, doch weist er darauf hin, daß sie nach weiterer Prüfung vielleicht auf $C_{17}H_{24}O_{10}$ abgeändert werden müsse.

B. Reichert³⁾ brachte den Beweis, daß die letztere die richtige war. Auch er spricht sich auf Grund des Reduktionsvermögens des Glucosids zugunsten einer Aldehydfunktion aus. Durch dessen Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin konnte er ein Acetylderivat vom Smp. 175—176° herstellen. Die Analysenwerte ließen aber nicht entscheiden, ob ein Tetra- oder Pentaacetylsubstitutionsprodukt vorliege. Mit Hydroxylamin bildete es ein gut kristallisiertes Oxim. Doch ergab auch dieses keine sicheren Aufschlüsse über den Acetylierungsgrad. Da bei der Behandlung des Oxims mit Essigsäureanhydrid nicht ein Nitril, sondern eine Acetylverbindung entstand, kam schließlich der Autor zur Ansicht, daß wahrscheinlich eine Keto- und keine Aldehydgruppe anzunehmen sei. Der Acetylgehalt dieser Verbindung vom Smp. 184° muß aus den Analysenergebnissen mit fünf oder sechs Acetylresten berechnet werden.

W. Hoffmann⁷⁾) kondensierte das acetylierte Verbenalin mit Phenylhydrazin und p-Brom-Phenylhydrazin. Mit diesem erhielt er ein Derivat, dessen Bromgehalt eindeutig für das Tetraacetylverbenalin entschied.

Das Aglucon kristallin zu gewinnen, gelang zum erstenmal J. Cheymol⁸⁾. Er bezeichnete es mit Verbenalol und stellte folgende Hydrolysgleichung auf:



Der Smp. seines Aglucons lag bei 140,5°. Nach der fermentativen Spaltung des Verbenalins mittels Emulsin in wässriger Lösung isolierte er das Verbenalol durch Extraktion mit Aether. Die spez. Drehung in Alkohol war $[\alpha]_D = -11,32^\circ$. Da die Eisen-III-chloridreaktion positiv war, nahm J. Cheymol ein phenolisches Hydroxyl an. Für das Verbenalin dagegen beobachtete er ein negatives Verhalten. Er schloß daraus, der Zuckerrest sei an diese OH-Gruppe gebunden. Ein Sauerstoffatom erkannte er in einer Methoxylgruppe.

Im alkalischen Milieu ergab sein Verbenalin den typischen Jodoformgeruch. Phenylhydrazin bildete mit dem Glucosid eine rote, 2,4-Dinitrophenylhydrazin eine gelbe Verbindung. Mit Hydroxylamin faßte der französische Autor das schon von Bourdier beschriebene Derivat. Sein Zersetzungspunkt wurde ebenfalls bei 155° ermittelt. Die Analyse deutete auf einen sehr hohen Stickstoffgehalt. Für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}$ ergab sich:

Ber. N	3,47 %
Gef.	19,11 %

Natriumbisulfid zeigte mit dem Verbenalin keine nachweisbare Reaktion. J. Cheymol hält an der Existenz einer Ketogruppe fest.

Das Verhalten des Glucosids gegenüber wässrigem Alkali spricht für eine Lactonfunktion⁹⁾. Beim Zufügen einer ungenügenden Menge Lauge wird diese im Laufe der Zeit mehr und mehr verbraucht, d. h. der pH-Wert der Lösung wird immer kleiner. Gleichzeitig geht der charakteristische, bittere Geschmack verloren. Beim Versetzen des Bariumsalzes des Verbenalins mit der äquivalenten Menge Schwefelsäure wurde nach dem Abzentrifugieren des Bariumsulfates eine Lösung erhalten, die Lackmus rötete und Phenolphthalein, das schwach alkalisch war, entfärbte. Beim Zufügen von Bicarbonat ließ sich eine Gasentwicklung beobachten. Nach dem Abdampfen des Wassers wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen. Trotz dem Animpfen der Lösung mit Verbenalin schieden sich einige Tage keine Kristalle ab. Erst nach längerer Zeit waren solche wahrzunehmen. Sie besaßen einen säuerlichen Geschmack und hatten einen Smp. von 212°. Ihr spez. Drehwert in Wasser wurde mit $[\alpha]_D = -185,99^\circ$ ermittelt.

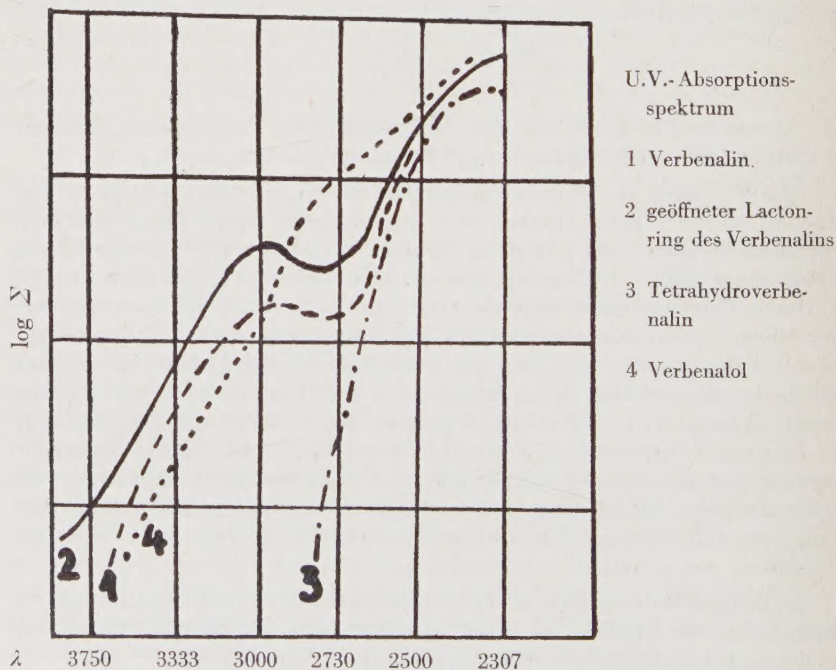
J. Cheymol unterwarf in der Folge diese Kristalle in wässriger Lösung der Einwirkung von Emulsin. Es gelang ihm aber nicht, die Säurekomponente zu isolieren. Jedoch zeigte die Lösung typisch saure Eigenschaften.

Kaliumpermanganat in Bicarbonatlösung ergibt mit dem Glucosid Brausteinausscheidung. In Eisessig entfärbt es zunächst Brom, bei weiterem Zufügen des Reagens tritt schließlich eine smaragdgrüne Färbung auf. Ein analoges Verhalten zeigte sich in Tetrachlorkohlenstoff. Dadurch wird eine C-Doppelbindung bestätigt⁹⁾.

Bei der Reduktion des Verbenalins mit Raneynickel erhielt Cheymol das Tetrahydroverbenalin. Dieses wirkt nicht mehr reduzierend. Ketogruppe und C-Doppelbindung sind darin nicht mehr nachzuweisen. Der Smp. wird mit 160–165° angegeben. Schon dieses Schmelzintervall deutet darauf hin, daß die Verbindung wohl nicht völlig rein vorlag. Später¹⁰⁾ wurde ein um 30° höherer Wert gefunden. Bei der Spaltung der Verbindung mit Emulsin konnte das Tetrahydroverbenalol isoliert werden.

Neben Emulsin hat Cheymol die Hydrolyse mittels Schwefelsäure versucht. Bei längerer Einwirkung der Säure trat eine CO₂-Abspaltung ein. Die quantitative Untersuchung ergab Resultate, die sehr gut mit dem Vorhandensein einer Carboxyl- resp. Lactongruppe vereinbart werden konnten.

Interessante Ergebnisse zeigen die Absorptionsspektren im U.V.-Licht⁹⁾. Das Verbenalin weist ein für die Carbonylgruppe charakteristisches Kurvenstück auf, das auch beim geöffneten Lactonring wieder zu beobachten ist. Dagegen ist es beim Tetrahydroverbenalin nicht mehr vorhanden.



Die neuesten Konstitutionsuntersuchungen über das Verbenalin stammen von P. Karrer und H. Salomon¹⁰⁾. In dieser Veröffentlichung wird die Bruttoformel $C_{17}H_{24}O_{10}$ bestätigt. Für die spez. Drehung in Wasser fanden sie einen etwas höheren Wert, als ihn Cheymol anführte. $[\alpha]_D = -184$ bis -185° statt $-180,6^\circ$.

Wesentlich ist, daß auch beim reinsten Verbenalin eine violette Färbung mit Eisen-III-chlorid beobachtet wurde, die bei längerem Stehen sich verstärkte und schließlich in Weinrot überging. Beim Aglucon konnte dagegen die Reaktion nicht positiv erhalten werden. Diese Ergebnisse sind folglich entgegengesetzt jenen, die Bourdier und Cheymol erhielten. Hingegen konnten die übrigen beschriebenen Eigenschaften bestätigt werden, nämlich die Methoxyl-, die Lacton- und mit einiger Sicherheit die Ketogruppe, sowie die C-Doppelbindung.

Bei der Hydrolyse des Verbenalins mit Emulsin erhielten P. Karrer und H. Salomon außer dem kristallisierten Aglucon ein braunes Oel, das aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Verbenalol ist an der Luft unbeschränkt haltbar, zeigt aber gegenüber chemischen Einwirkungen ein sehr labiles Verhalten. Permanganat ergibt Braunsteinbildung, Chromsäure baut es teilweise bis zur Oxalsäure ab, während ein anderer Teil unverändert bleibt. Durch Ozonabbau ließ sich neben Oxalsäure auch Ameisensäure als Benzylthiuroniumsalz fassen.

Die Versuche, im Aglucon eine Keto- und eine OH-Funktion nachzuweisen, mißlangen. Mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin verharzte die Verbindung unter Braunfärbung. Sowohl bei der Acetylierung als auch Benzoylierung und Nitrobenzoylierung in Pyridin war selbst bei tiefen Temperaturen sehr schnell eine starke Verfärbung der Lösung feststellbar. Kristallisierte Umsetzungsprodukte konnten nicht gewonnen werden. Wir haben gerade diese Versuche ausführlich wiederholt, ohne aber zu einem positiveren Ergebnis gelangt zu sein.

Während Cheymol sein Verbenalol gegenüber 2,5 proz. Schwefelsäure als stabil kennzeichnete, fanden Karrer und Salomon, daß beim Erhitzen der Verbindung in evacuierten Ampullen mit 1-n Salzsäure schon bei $60-70^\circ$ eine Veränderung unter Gasentwicklung eintritt. Kristallisierte Spaltprodukte des Aglucons ließen sich aber nicht isolieren.

Da verschiedene Versuche, das Verbenalin katalytisch mit Platin zu reduzieren, unbefriedigend verliefen, hielten sie sich ebenfalls an die Methode Cheymols, die platierten Raneynickel benutzt. Noch bessere Resultate lieferte die Druckhydrierung (100° , 15 at.). Die Ausbeuten blieben zwar relativ schlecht. Es wurde ein Tetrahydroverbenalin vom Smp. $195-196^\circ$ erhalten, sein spez. Drehvermögen in Wasser war $[\alpha]_D = -65^\circ$. Fehlingsche Lösung erwies sich auf das Hydrierungsprodukt wirkungslos.

Neben dem Tetrahydroverbenalin fanden Karrer und Salomon ein zweites Hydrierungsderivat, das sich aus Wasser in langen Nadeln abschied und die Summenformel $C_{10}H_{16}O_3$ besitzt. Es erwies sich methoxylfrei, ebenso wurde

der Zuckerrest abgespalten. Die Lactongruppe und ein aktives H-Atom waren noch nachweisbar. Oxydationsmitteln gegenüber zeigte sich die mit Desoxyverbanol benannte Verbindung sehr resistent. Der Smp. ist 137—138°.

Aus der Bruttoformel $C_{10}H_{16}O_3$ und den nachgewiesenen funktionellen Gruppen schlossen die beiden Autoren als erste auf das Vorhandensein eines Kohlenstoffringes.

Die fermentative Zerlegung des Tetrahydroverbenalins führte zum Tetrahydroverbenalol $C_{11}H_{18}O_3$ vom Smp. 102—103°. Seine Eigenschaften sind folgendermaßen zu formulieren: in wässriger Lösung reagiert es neutral, es besitzt zwei aktive H-Atome, also wahrscheinlich zwei OH-Gruppen. Da keine Perjodsäure verbraucht wird, muß geschlossen werden, daß sie einander nicht benachbart sind.

Bei der Druckhydrierung des Verbenalols mit Raney-Nickel (75°, 15 at.) ergab sich ein methoxylfreies Reduktionsprodukt $C_{10}H_{16}O_4$, das keine Reduktionswirkung besitzt. Es wurde ihm die Bezeichnung Nor-verbanol zugelegt. Der Smp. liegt bei 95—96°. Die Ausbeute ist ca. 50 %.

Um diese Arbeit fortzusetzen, haben wir uns ebenfalls mit dem Verbenalin beschäftigt. Wir versuchten das Aglucon mit Li-Al-Hydrid zu reduzieren, indem wir die Verbindung in absolutem Dioxan aufnahmen und die Lösung unter intensivem Rühren in absoluten Aether, in welchem das Reduktionsmittel suspendiert war, eintropfen ließen. Nach dem Behandeln der Lösung mit Wasser schied sich ein weißer Niederschlag aus, den wir absaugten. Während im Filtrat keine Substanz aufzufinden war, konnten wir durch Auskochen mit Alkohol aus dem Niederschlag ein Oel isolieren. Trotz längerem Stehen in der Kälte war es aber nicht zur Kristallisation zu bringen. Auch aus verschiedenen Lösungsmitteln schieden sich keine Kristalle ab. Wir lösten deshalb das Oel in wenig Wasser und überließen es einige Stunden bei 50—60° der Einwirkung von Chromsäure. Das Resultat war eine schwarze, harzige Masse, deren Aufarbeitung negativ verlief.

Nicht besser waren die Versuche, das Verbenalol selbst oxydativ abzubauen. Wir lösten es zu diesem Zweck in der äquivalenten Menge Natronlauge, fügten etwas Soda zu, sowie eine wässrige Lösung von Kaliumpermanganat. Die Reaktion wurde zuerst mit einer Menge $KMnO_4$, die 7 aktiven O-Atomen entsprach, durchgeführt, um dann mit nur 2 aktiven Sauerstoffen wiederholt zu werden. In beiden Fällen isolierten wir schließlich ein Oel, das aber selbst in einer CO_2 -Aceton-Kältemischung nicht kristallisierbar war.

Bei der Benzoylierung und Nitrobenzoylierung des Nor-verbanols in Pyridin bei 50—60° erhielten wir gut kristallisierte Disubstitutionsprodukte. Ein analoges Acetylderivat konnten wir nicht fassen. Auch mit p-Toluolsulfochlorid war das Ergebnis negativ. Der Smp. des Dibenzoates $C_{24}H_{24}O_{10}$ ist bei 102—103°, der des p-Nitrodibenzoates $C_{24}H_{22}O_{10}N_2$ bei 148°. Das Mißlingen der gleichen Versuche beim Verbenalol haben wir bereits erwähnt.

Bei der Einwirkung von PBr_3 auf das Dibenzoat in Chloroform konnte keine Substitution erzielt werden, vielmehr gewannen wir das unveränderte Ausgangsmaterial zurück. Die Wiederholung des Versuches mit PCl_5 verlief in gleicher Weise. Das Nor-verbanol selbst wurde beim Behandeln mit Thionylchlorid bei 50° während sechs Stunden zerstört.

Um den Lactonring zu öffnen, brachten wir das Nor-verbanol mit ammoniakgesättigtem, absolutem Alkohol im Bombenrohr bei 130° zur Reaktion. Wir fanden aber nicht das erwartete Säureamid, sondern ein Derivat der Ausgangsverbindung, das durch Abspaltung von 1 Mol Wasser entstanden war. Es hat die Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ und den Smp. $80\text{--}82^\circ$. Aktiven Wasserstoff enthält die Substanz nicht mehr. Bei der Mikrohydrierung mit Platin nahm sie keinen Wasserstoff auf.

Zusammenfassung

Auf Grund der experimentellen Ergebnisse können wir im wesentlichen festhalten: das Verbenalin ist ein Glucosid der Bruttoformel $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$. Als funktionelle Gruppen enthält es einen Lactonring, eine C-Doppelbindung, eine Methoxyl- und eine Ketogruppe. Das Desoxy-verbanol läßt unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse die Vermutung aufkommen, daß ein Kohlenstoffring vorhanden ist.

B. Experimenteller Teil

Darstellung des Verbenalins

Wir hielten uns an die von Karrer und Salomon¹⁰⁾ angegebene, verbesserte Darstellungsmethode, die die Gewinnung des Verbenalins am einfachsten erlaubt. Es wurden die frisch geernteten Zweige, Blätter und Blüten von *Verbena officinalis* L. verwendet. Anfangs August wurden die Pflanzen stark zurückgeschnitten und die Zweige und Blätter ohne die verholzten Teile gut zerkleinert. Sie wurden mit der fünffachen Gewichtsmenge 90proz. Alkohol zweimal je eine halbe Stunde ausgekocht, wobei etwas Calciumcarbonat zugefügt wurde. Eine zweite Ernte brachte man im Oktober ein. Der Gehalt an Glucosid betrug aber nur noch etwa einen Drittel gegenüber der ersten.

Die alkoholischen Extrakte wurden filtriert und unter Zusatz von Calciumcarbonat im Vakuum konzentriert. Nach genügendem Einengen schieden sich an den Kolbenwandungen grüne Krusten ab. Durch den Wassergehalt der frischen Pflanzenbestandteile war der Alkohol stark verdünnt worden, und beim Eindampfen des Extraktes im Vakuum wurde die Lösung daran immer ärmer, so daß sich Chlorophyll und andere im Wasser schwerlösliche Bestandteile abschieden. Die heiße Lösung wurde von diesem Niederschlag abfiltriert. Beim erneuten Einengen schied sich nochmals Chlorophyll etc. ab, das man wieder entfernte. Das dritte Filtrat wurde bis auf ein kleines Volumen im Vakuum kon-

zentriert. Es blieb schließlich eine braune Lösung, die wir portionenweise zu je 1,5 l im Vakuum so fest eindampften, bis eine zähflüssige Masse vorhanden war. Diese kochten wir fünf- bis sechsmal mit je einem halben Liter feuchtem Essigester unter wiederholtem, intensivem Schütteln aus. Die überstehende Essigesterlösung dekantierten wir ab und vereinigten die Filtrate zur Kristallisation. Da sich beim Erkalten meist zuerst eine schmierige Masse absonderte, so gossen wir die Lösung nochmals ab, um möglichst reine Kristalle zu gewinnen. Die Hauptmenge erhielten wir nach dem Konzentrieren auf etwa die Hälfte. Zur weiteren Isolierung von Verbenalin engten wir nochmals stark ein. Die vereinigten und getrockneten Kristalle zerrieben wir in einem Mörser und überschichteten sie knapp mit absolutem Alkohol. Auf dem Wasserbad erwärmten wir diesen Kristallbrei und ließen dann erkalten. Dadurch konnten wir den Kristallen anhaftendes Chlorophyll etc. abtrennen. Wir saugten sie scharf ab, wobei eine fast weiße Masse zurückblieb. Um das Verbenalin rein zu erhalten, kristallisierten wir es nochmals mit etwas Tierkohle aus Wasser um. Der Smp. lag bei 180°.

Verbenalol

Die Spaltung des Verbenalins führten wir in wässriger Lösung mit Emulsin bei 32—34° während vier Tagen durch. Nach dieser Zeit sättigten wir die braun-gefärbte Lösung mit Kochsalz und extrahierten sie erschöpfend mit Aether im Flüssigkeitsextrakter. Der ätherische Extrakt war gelb gefärbt. Den Großteil des Aethers dampften wir ab und impften die Lösung mit Verbenalol an, wobei sich bald Kristalle auszuschcheiden begannen. Die einmal gebildeten Kristalle sind schwer ätherlöslich im Gegensatz zu einem zweiten, öligen Stoff, wodurch eine einfache Trennung möglich ist. Der Smp. des Verbenalols ist nicht scharf. Uebereinstimmend mit der Beschreibung von Karrer und Salomon stellten wir fest, daß das nochmalige Umkristallisieren aus Essigester oder Alkohol das Absinken des Smp. um einige Grade bewirkt. Kristalle aus Aether schmolzen bei 138°, aus Alkohol bei 132°. Verbenalol reduziert Fehlingsche Lösung und ammoniakalisches Silbernitrat stark. Nach Zerewitinoff läßt sich ein aktives H-Atom ermitteln.

Tetrahydroverbenalin

Die Reduktion des Verbenalins unternahmen wir bei 100° und 15 at. Druck in wässriger Lösung. Auf 10 g Glucosid verwendeten wir eine Menge Nickel, die aus 3—4 g Legierung nach Delépine¹¹⁾ hergestellt worden war. Nach der Platinierung des Katalysators fügten wir eine Spur Soda zu. Die Hydrierung ließen wir während 8 Stunden vor sich gehen. Dann filtrierten wir vom Nickel ab und dampften das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Um das Wasser möglichst quantitativ abzutrennen, lösten wir den zähflüssigen, farblosen Sirup in absolutem Alkohol und destillierten das Lösungsmittel wieder ab. Der Rückstand wurde erneut in 100 ccm absolutem Alkohol aufgenommen. Die heiße Lösung

filtrierten wir von etwas Ungelöstem, engten sie ein wenig ein und ließen sie längere Zeit stehen. Allmählich schied sich ein Niederschlag aus, der von hornartiger Konsistenz war. Erst nach mehrmaligem Umkristallisieren nahm er kristalline Struktur an. Der Smp. war 195—196°. Die Ausbeute betrug ca. 20 %. Aus der Mutterlauge kann noch etwas Tetrahydroverbenalin gewonnen werden, doch ist die Aufarbeitung sehr mühsam. Sie enthält noch eine zweite Verbindung, deren Isolierung nach untenstehender Methode möglich ist.

Desoxy-Verbanol

Die soeben erwähnte Mutterlauge brachten wir im Vakuum zur Trockene. Den zurückbleibenden Sirup kochten wir mehrmals mit trockenem Essigester aus. Er nahm dadurch bald kristalline Gestalt an. Die Essigesterlösungen dekantierten wir samt den darin vorhandenen Kristallen ab. Schließlich blieb eine geringe Menge einer unlöslichen Fraktion zurück, die Fehlingsche Lösung stark reduzierte.

Die vereinigten Essigesterlösungen saugten wir nach längerem Stehen von den Kristallen ab. Diese lieferten beim Aufarbeiten noch wenig Tetrahydroverbenalin. Das Filtrat engten wir vollständig ein und nahmen den Rückstand in etwas Wasser auf. Es entstand eine trübe Lösung, die wir mit Aether extrahierten. Nachdem dieser verdampft worden war, blieb ein von Kristallen durchsetztes Oel übrig. Die Kristalle lösen sich schwer in kaltem, viel leichter in heißem Wasser. Ihr Smp. liegt bei 137°. Er entspricht jenem, der von Karrer und Salomon¹⁰⁾ für das Desoxy-verbanol angegeben wird. Auf dessen weitere Untersuchung mußten wir verzichten, da wir eine sehr schlechte Ausbeute erhalten hatten.

Nor-verbanol

Dieses gewannen wir durch Druckhydrierung des Verbenalols in alkoholischer Lösung mit Raneynickel bei 18 at. und 85°. Die Reaktion unterbrachen wir nach acht Stunden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators dampften wir das Lösungsmittel im Vakuum weg und nahmen den Sirup in wenig siedendem, absolutem Alkohol auf. Nach dem Erkalten schieden sich nach der Zugabe von Aether bald weiße Kristallnadeln ab mit dem Smp. 95—96°. Die Ausbeute war nur ca. 50 %. Daneben erhielten wir ein öliges Produkt. Das Nor-verbanol besitzt zwei aktive Wasserstoffatome, die wir durch Benzoylierung und Nitrobenzoylierung charakterisieren konnten.

Dibenzoylnorverbanol

Wir lösten das Nor-verbanol in absolutem Pyridin, gaben vier Mole frisch destilliertes Benzoylchlorid zu und erwärmten 1 Stunde bei einer Badtemperatur von 50—60°. Dann dampften wir das Pyridin und überschüssige Benzoylchlorid mit Vakuum ab und nahmen den Rückstand in absol. Alkohol auf. In der Kälte

schieden sich glänzende, farblose Blättchen aus, deren Smp. 102—103° war. Die Analysenwerte sind:

$C_{24}H_{24}O_6$:	Ber. C	70,58 %	H	5,88 %
	Gef.	70,71 %		6,07 %

Versuche, die Verbindung mit Chromsäure in Eisessig abzubauen, verliefen negativ, d. h. es wurde das Ausgangsmaterial fast quantitativ wieder zurück-erhalten.

In analoger Weise stellten wir das entsprechende p-Nitrobenzoylderivat dar. Es ist aus einem Aceton-Petroläthergemisch leicht kristallisierbar. Der Smp. liegt bei 148°. Die Analysenresultate waren folgende:

$C_{24}H_{22}O_{10}N_2$:	Ber. C	57,83 %	H	4,41 %
	Gef.	57,77 %		4,39 %

Dehydratisiertes Nor-verbanol

Das eigentliche Ziel dieses Versuches war, die Oeffnung des Lactonringes durch Ueberführen des Nor-verbanols in das Säureamid zu erreichen. Statt dessen trat eine Wasserabspaltung ein. Wir lösten das Nor-verbanol in absolutem Alkohol, der bei 0° mit trockenem Ammoniakgas gesättigt worden war. Das Reaktionsgemisch schmolzen wir in ein Bombenrohr ein und erhitzen 12 Stunden bei 130°. Nach dem Abblasen des Alkohols kochten wir den gelben, öligen Rückstand mehrmals mit absolutem Aether aus, wodurch wir die Hauptmenge von etwas Unlöslichem abtrennen konnten. Diese ätherische Lösung ließen wir einige Tage im Eisschrank stehen; es schied sich ein Oel zusammen mit wenig Kristallen aus. Wir dekantierten die Lösung ab und engten sie stark ein, um sie dann erneut in die Kälte zu stellen. Es bildeten sich wieder Kristalle vom Smp. 72—76°. Nach dem Umkristallisieren aus Aether stieg er auf 80—82° und blieb nun konstant. Unter der Annahme, daß sich ein Mol Wasser abspaltete, kamen wir zu diesen Analysenwerten:

$C_{10}H_{14}O_3$:	Ber. C	65,93 %	H	7,69 %
	Gef.	65,66 %		7,60 %

Die Prüfung auf aktiven Wasserstoff erwies sich negativ. Es wurden also die beiden aktiven H-Atome der Ausgangsverbindung bei dieser Reaktion eliminiert. 8.3 mg der neuen Verbindung unterwarfen wir der Mikrohydrierung mit Platinkatalysator. Es wurde kein Wasserstoff aufgenommen. Die Verbindung ist sehr gut alkohollöslich.

Scoparin

A. Theoretischer Teil

Vorkommen des Scoparins

Das Scoparin wurde 1851 von Stenhouse ¹²⁾ im *Spartium scoparium* aufgefunden, einer strauchartigen Pflanze, die wegen ihres besenartigen Habitus als Besenginster bezeichnet wird. Es ist eine Species aus der Familie der Leguminosen. Als Standort bevorzugt sie Sand- und Silicatböden. Man begegnet ihr in ganz Europa. Außerhalb des Continentes ist sie wohl nur noch auf Madeira und Teneriffa wild zu finden. In der Schweiz gedeiht der Besenginster vor allem südlich der Alpen. Besonders in Nord- und Nordwesteuropa besitzt er eine gewisse volkswirtschaftliche Bedeutung. Er wird zur Verbesserung stickstoffarmer Böden forstmäßig angebaut und dient im Winter für Schafe als Futter. Allgemeiner bekannt ist seine Verwendung zu Besen und Flechtwerk. Ginsterfasern wurden zur Streckung von Wolle und Baumwolle vor allem in Kriegszeiten benutzt. Der reichliche Gehalt an Gerbstoffen fand früher in Frankreich und England zu Gerbzwecken Verwendung.

Physiologische Wirkung

Sie wurde von A. Clerc und R. Paris ¹³⁾ untersucht. Die intravenöse Injektion von 1 mg Scoparin pro 1 kg Gewicht bewirkte beim Hund in Chloralosenarkose eine leichte Verminderung des Blutdruckes, ohne daß die Herztätigkeit sonst weiters beeinflußt wurde. Die Nierengefäße werden bei der intravenösen Injektion zuerst verengert, um sich dann längere Zeit zu erweitern. 1/2—1 Stunde nach der Injektion wird die Diurese auf das 3- bis 4fache gesteigert und hält 2—3 Stunden an.

Chemie des Scoparins

Wie wir schon erwähnten, war es Stenhouse ¹²⁾, der das Scoparin im Besenginster gefunden hatte. Es ist ein hellgelber Stoff, dessen Untersuchung eine Reihe von experimentellen Schwierigkeiten bietet. Er besitzt die Neigung, wie übrigens auch viele seiner Derivate, sich im amorphen Zustand abzuscheiden. Die Löslichkeit in den verschiedenen Lösungsmitteln ist im allgemeinen sehr gering. Stenhouse teilte dem Scoparin die Bruttoformel $C_{21}H_{22}O_{10}$ zu. Diese konnte er aber nicht experimentell beweisen, da es ihm nicht gelungen war, ein

Derivat herzustellen, an dem das Atomgewicht hätte ermittelt werden können. In kautischen und kohlensauen Alkalien beobachtete er leichte Löslichkeit unter intensiver Gelbfärbung.

H. Hlasewitz¹⁴⁾ erhielt 1866 bei der Alkalischmelze aus Scoparin Protocatechusäure und Phloroglucin. Bei der Untersuchung des Quercetins hatte er ein ähnliches Verhalten gefunden, was ihn veranlaßte, die Vermutung auszudrücken, daß das Scoparin in Beziehung zur Quercetingruppe stehen müsse.

G. Goldschmiedt und F. Hemmelmayr¹⁵⁾ beobachteten ein Verhalten des Scoparins, das schon von Stenhouse angedeutet wurde. Beim Kochen mit absolutem Alkohol geht es teilweise in eine unlösliche Modifikation über. Aus dieser läßt sich die Verbindung durch Lösen in Alkalien und Ausfällen mit Säuren in die ursprüngliche zurückführen. Die Bruttoformel dieser isomeren Verbindung wurde später¹⁸⁾ gleich befunden mit der des gewöhnlichen Scoparins. Die beiden Autoren forderten auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse die Bruttoformel $C_{20}H_{20}O_{10}$. Einen scharfen Smp. konnten sie noch nicht angeben, ihre Werte lagen zwischen 202—219°. Sie stellten einen sauren Charakter ihres Scoparins fest, das ca. 17 % Kristallwasser enthielt. Mit den entsprechenden Carbonaten erhielten sie Barium, Natrium- und Kaliumderivate. Diese sauren Eigenschaften sind jedoch nicht auf das Vorhandensein einer Carboxylgruppe zurückzuführen, denn das Acetylierungsprodukt, das sich durch Einwirken von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf Scoparin ergab, löste sich nicht mehr, d. h. vielmehr erst nach anhaltendem Kochen mit conc. Alkali.

Durch Jodwasserstoffsäure konnten Goldschmiedt und Hemmelmayr eine Methoxylgruppe abspalten. Damit verbunden war die Elimination von 2 Molen Wasser, die beim Kochen mit 10 % Schwefelsäure ebenfalls beobachtet wurde. Sie faßten ein Derivat, dem sie die Summenformel $C_{20}H_{16}O_8$ zuschrieben. Da es ihnen bei diesen Säureeinwirkungen auf das Scoparin nicht gelang, einen Zucker nachzuweisen, folgerten sie, daß es sich keinesfalls um ein Glucosid handeln könnte. Auf Fehlingsche Lösung und ammoniakalisches Silbernitrat wirkte ihre Substanz reduzierend. Durch Umsatz mit Kalilauge und Aethyljodid ging sie in das Monoäthylscoparin über, eine hellgelbe, mikrokristalline Verbindung. Seine Acetylierung ergab ein Pentaacetyläethylscoparin. Es ist ein farbloses Derivat, das in Nadelchen kristallisiert und den Smp. 140—141° hat¹⁶⁾. Beim Abbau mit Kalilauge war nur ein Öl isolierbar, das nach der Oxydation mit Kaliumpermanganat Kristalle vom Smp. 193—194° lieferte. Die nähere Untersuchung ließ sie als Äthylvanillinsäure identifizieren. Durch Einwirkung von Kaliumhydroxyd auf Scoparin unter verschiedenen Bedingungen ergaben sich als Spaltprodukte Acetovanillon, Protocatechusäure, Vanillinsäure und Spuren von Phloroglucin.

A. G. Perkin¹⁷⁾ beschäftigte sich ebenfalls zu wiederholten Malen mit der Konstitution des Scoparins. Er wies gewisse Analogien zwischen diesem und dem Vitexin aus *Vitex littoralis* nach. Neben einer Methoxylgruppe stellte er als Spaltprodukte, die durch Behandlung mit Alkalien gebildet wurden, die von Goldschmiedt und Hemmelmayr beobachteten Verbindungen fest. Diese Re-

sultate bestärkten seine Vermutung, es liege im Scoparin ein Methoxyvitexin vor, d. h. ein Glucosid eines Methyläthers des Luteolins. Er weist damit zum erstenmal auf die immer noch nicht völlig gesicherte Möglichkeit eines glucosidischen Baus des Scoparins hin. Als Bruttoformel nimmt er $C_{22}H_{22}O_{11}$ an.

J. Herzog und G. Tiring¹⁸⁾ befaßten sich vor allem mit der Methylierung des Scoparins unter verschiedenen Bedingungen. Mit Kaliumhydroxyd und Methyljodid gelangten sie zu einem Monomethylsubstitutionsprodukt. Diazomethan führte zu Di- und Trimethylscoparin. Nach der Methode von Purdie und Irvine mit Methyljodid und Silberoxyd wurden sogar 7 OH-Gruppen substituiert. Auf Grund der Analysenwerte ergab sich daraus eine Bestätigung, daß die Bruttoformel $C_{22}H_{22}O_{11}$ Perkins $C_{20}H_{20}O_{10}$ vorzuziehen ist. Allerdings waren sich Herzog und Tiring über die chemische Bedeutung der sechs C-Atome, die neben dem angenommenen Flavonkern noch nicht charakterisiert sind, völlig im Unklaren. Zwar hatten sie die Möglichkeit einer Hexose berücksichtigt, doch blieben die Versuche, durch Säurebehandlung einen Zuckerrest nachweisen zu können, negativ. Sie verneinten deshalb den glucosidischen Bau des Scoparins.

F. Hemmelmayr und I. Strehly¹⁹⁾ gewannen durch Umsatz des Scoparins mit alkoholischer Kali- und Natronlauge Metallsubstitutionsprodukte, die in fester Form isoliert werden konnten. Das Natriumderivat wies 6, das Kaliumderivat 7 substituierte H-Atome auf. Es ist dies eine erneute Bestätigung dafür, daß mindestens 7 OH-Gruppen existieren.

Acylierungsversuche mit Acetylchlorid, Anisylchlorid und Brombenzoylchlorid ergaben Verbindungen von verschiedenen Substitutionsgraden.

In neuerer Zeit waren es M. Mascrè und R. Paris²⁰⁾, die die Konstitution zu lösen probierten. Da die Gewinnung von Scoparin aus Ginsterstauden ihnen sehr unbefriedigende Ausbeuten lieferte, arbeiteten sie eine Methode für dessen Isolierung aus getrockneten Blüten²¹⁾ aus. Sie extrahierten sie durch Auskochen mit verd. Alkohol. Auch beim Extrahieren der Blüten mit Essigsäure und Ausfällen des Scoparins durch Zufügen von zwei Volumen Aether ergaben sich gute Resultate.

Durch mehrmaliges Reinigen aus verd. Alkohol gewannen Mascrè und Paris das Scoparin als zitronengelbes Pulver von mikrokristalliner Natur. Sein Smp. resp. Zersetzungspunkt ermittelte sich bei 228—230°. Es ist dies der höchste in der Literatur gefundene Wert. Mit Eisen-III-chlorid erhielten sie eine grünschwärze, mit dem Reagens von Liebermann eine grünliche Färbung. Fehlingsche Lösung reduzierte ihre Substanz beim Kochen. Die Reduktionswirkung von 1 g entsprach der von 70—80 mg Glucose. Ammoniakalische Silbernitratlösung wurde in der Wärme nur sehr schwach angegriffen.

Wie wir anfangs schon erwähnten, löst sich Scoparin in keinem Lösungsmittel in der Kälte gut. Besser wird es in der Wärme von Wasser, verd. Alkohol, Amylalkohol, Essigsäure, Aceton und Pyridin aufgenommen.

Beim Trocknen bei 100° verlor die Substanz von Mascrè und Paris etwa 7% ihres Gewichtes unter Bräunlichfärbung. Im Vakuum war schon bei 60° ein Gewichtsverlust von 7,22% festzustellen. Beim Stehen an der Luft wurde das

abgegebene Wasser wieder aufgenommen. Die beiden französischen Autoren formulieren deshalb das Scoparin mit 2 Molen Wasser: $C_{22}H_{22}O_{11}$, 2 H_2O . Auf Grund der Spaltstücke mit Alkalien schließen auch sie auf ein Flavonderivat.

Während Perkin allein aus der Bruttoformel und der Aehnlichkeit des Scoparins mit dem Vitexin zum Schluß kam, es könnte ein Glucosid vorliegen, aber keine experimentellen Beweise zu erbringen vermochte, so gelang es Mascré und Paris, in dieser Hinsicht gewisse Fortschritte zu erzielen. Bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure hatten sie einen Geruch nach Methylfurfurol wahrgenommen. Dadurch aufmerksam gemacht, versuchten sie mittels Farbreaktionen den Nachweis auf Rhamnose zu erbringen. Die Prüfung war positiv. Es wurde nun die Spaltung mit Emulsin probiert, doch konnte keine Zerlegung des Scoparins erreicht werden. Dagegen zeigte sich die Rhamnodiastase aus *Rhamnus utilis* wirksam. Das Reduktionsvermögen der mit diesem Ferment behandelten, wässerigen Scoparinlösung war nach einer gewissen Zeit viermal stärker als die der Vergleichslösung. Mit Phenylhydrazin ließ sich ein Osazon abscheiden, dessen Schmelzpunkt dem der Rhamnose sehr nahe war. Den Zucker selbst zu isolieren, gelang allerdings nicht.

Beim Ausäthern der mit Rhamnodiastase versehenen Lösung wurde in der Aetherschicht eine Verbindung von Flavoncharakter festgestellt. Sie wurde mit Scoparol bezeichnet. Die Hydrolyse ist folglich so zu formulieren:



Perkin nahm im Scoparol einen Methyläther des Luteolins an. M. Mascré und R. Paris weisen auf einen Methyläther des Quercetins hin. Sie stützen sich dabei auf die Tatsache, daß das Absorptionsspektrum im U.V.-Licht einer alkoholischen Lösung des Scoparols und des Quercetins sehr ähnlich ist. Auch das Methylierungsprodukt von Herzog und Tiring mittels Methyljodid und Silberoxyd spricht dafür.

Bei unseren Untersuchungen benutzten wir ein Scoparin, das wir durch Auskochen der getrockneten Blüten des Besenginsters mit Wasser aus diesen extrahiert hatten. Wir möchten aber darauf aufmerksam machen, daß es uns nicht gelang, die Verbindung aus allen Blütenpräparaten des Handels zu isolieren. Leider war es uns nicht möglich, Aufschluß über die Herkunft der einzelnen Sendungen zu erhalten.

Wir versuchten die Spaltung des Scoparins mit Schneckenferment aus dem Hepatopancreassaft der Weinbergsschnecke durchzuführen, ohne aber nach dessen Einwirkung eine größere Reduktionswirkung auf Fehlingsche Lösung feststellen zu können.

Nach längerem Kochen des Scoparins mit einer 10proz. Bariumhydroxylösung gelang uns die Isolierung des Acetonvanillons. Seine Identifizierung ergab sich aus dem Smp. und den Analysenwerten.

Bei der Zugabe von Perjodsäure zur wässerigen Scoparinlösung in der Kälte kam es zur Ausscheidung eines braunen Niederschlages. Zwar war es uns nicht

möglich, ihn nach mehrmaligem Umfällen aus Alkohol kristallin zu erhalten. Das braune, amorphe Oxydationsprodukt acetylierten wir in der Folge mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Es ergab sich mit einer unbefriedigenden Ausbeute eine in farblosen Nadelchen kristallisierende Verbindung vom Smp. 210—212°. Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ließ den Mittelwert 543 feststellen, während dem acetylierten Scoparin das Molekulargewicht 672 zukommt. Dieses ist bedeutend schwerer alkohollöslich als unser Acetylierungsprodukt, scheidet sich in anderer Kristallform aus und zersetzt sich bei 255°. Die C-H-Analysen des Scoparins und seines Oxydationsproduktes einerseits und des acetylierten Scoparins sowie des acetylierten Oxydationsproduktes andererseits ergaben Resultate, die sehr wenig verschieden waren.

Da wir aus äußern Ursachen verzichten mußten, noch mehr von unserm Acetylierungsprodukt darzustellen, konnten wir es nicht sehr ausführlich untersuchen. Mit 1-n Natronlauge längere Zeit stehen gelassen, ging es allmählich unter Gelbfärbung in Lösung. Nach dem Ansäuern flockte ein Niederschlag aus, der in Wasser mit Eisen-III-chlorid eine intensive, rotbraune Färbung zeigte. In Aether war die Verbindung unlöslich.

Beim Umsetzen des Scoparins mit bromwasserstoffgesättigtem Eisessig im Bombenrohr während drei Stunden bei 120° bildete sich eine fast schwarze Masse. Nach dem Abblasen des Eisessigs konnten wir vom Rückstand einen alkohollöslichen Teil abtrennen, doch ließ er sich nicht kristallisieren. Die unlösliche Fraktion versuchten wir probeweise im Hochvakuum umsonst zu sublimieren. Wir acetylierten deshalb die Hauptmenge mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Die Substanz blieb jedoch alkohollöslich, dagegen ging sie in Aceton. Die sehr verunreinigte, dunkle Lösung erfuhr beim Filtrieren durch eine Al_2O_3 -Schicht eine starke Entfärbung. Das Aufarbeiten des Filtrates ergab nur sehr wenig einer Verbindung, die nicht kristallisierbar war. Der am Aluminiumoxyd adsorbierte Anteil ließ sich nicht mehr eluieren.

In Methanol gelöstes Scoparin versetzten wir mit einer Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig. Von den 10 Molen Oxydationsmittel waren nach 3 Tagen 4 Mole verbraucht. Nach dem Abdampfen des Eisessigs und Methanols blieb ein Rückstand, der eine ätherlösliche Substanz enthielt. Aus Alkohol war sie nur amorph abzuscheiden. Sie zersetzte sich bei 200—210°. Die ätherunlösliche Fraktion enthielt ebenfalls keine kristallin faßbare Verbindung.

Zusammenfassung

Die Konstitution des Scoparins darf wohl insofern als gesichert gelten, als die experimentellen Ergebnisse für ein Flavonderivat sprechen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit scheint es ein Rhamnosid zu sein, was aus den Untersuchungen von Mascré und Paris hervorgeht. Allerdings zeigt es sich gegenüber Spaltungsversuchen mit Säuren und Fermenten von einer außerordentlichen Beständigkeit.

B. Experimenteller Teil

Darstellung von Scoparin

Es wurde jeweils ein kg der getrockneten Ginsterblüten während sechs Stunden mit sechs Litern Wasser in einem Emailtopf ausgekocht, wobei wir von Zeit zu Zeit die verdampfte Flüssigkeit ersetzten. Den heißen Extrakt, der von rotbrauner Färbung war, trennten wir von den Blüten durch Abpressen in einem Koliertuch. Dann filtrierten wir nochmals durch Faltenfilter. Nach dem Erkalten schied sich nach einigen Stunden eine gallertig erstarrende Masse ab, die sehr schwer abzusaugen war. Den Niederschlag lösten wir erneut in siedendem Wasser und kochten die Lösung mit viel Tierkohle, worauf wir durch einen Heißwassertrichter filtrierten und das Scoparin sich wieder ausscheiden ließen. Wir nahmen es nun in siedendem 80proz. Alkohol auf. Dabei blieben dunkelgefärbte Verunreinigungen zurück, von denen wir die gelborange Lösung abtrennten. Das Filtrat brachten wir im Vakuum zur Trockene und fällten den Rückstand nochmals aus Wasser um. Das so erhaltene Scoparin war hellgelb. Pro 1 kg Blüten gewannen wir etwa 4 g.

Abbau mit Bariumhydroxyd

1 g Scoparin wurde mit 55 g Bariumhydroxyd in 500 ccm Wasser gelöst und unter einem Stickstoffstrom 14 Stunden gekocht. Darnach fällten wir die Base durch Einleiten von Kohlensäure aus. Wir nutschten das Bariumcarbonat ab und säuerten die Lösung mit verd. Salzsäure an, nachdem wir sie zuvor stark eingengt hatten. Beim Ausschütteln mit Aether und nach dessen Abdampfen blieb ein rotes Öl zurück, das beim Kratzen mit einem Glasstab bald kristallin erstarrte. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser mit etwas Tierkohle gewannen wir eine farblose Verbindung vom Smp. 114—116°, der mit jenem des Acetovanillons übereinstimmt. Die Analysen ergaben folgende Werte, berechnet auf diese Substanz:

$C_9H_{10}O_3$:	Ber. C	65,05 %	H	6,02 %
	Gef.	64,80 %		6,09 %
Methoxylgehalt:	Ber.	18,62 %		
	Gef.	18,57 %		

Abbau mit Perjodsäure

Damit bei einer Temperatur von 35—37° das Scoparin noch in Lösung blieb, brauchte es auf 400 mg 500 ccm Wasser. Wir lösten die Verbindung unter Kochen und ließen auf obige Temperatur abkühlen. Dann setzten wir 2 Mole Perjodsäure zu. Die Lösung, die zuerst gelb war, färbte sich noch während des Einfließens des Oxydationsmittels tieforange, und nach ca. 10 Minuten begann

sich ein brauner Niederschlag abzusecheiden, den wir nach einigen Stunden absaugten. Wir fällten ihn zweimal aus Alkohol (99 %) um. Einen Schmelzpunkt konnten wir nicht beobachten, bei 230° war die Substanz völlig zersetzt.

Analysenwerte: C 55,68 % H 5,33 %

Acetylierung des Perjodsäureabbauproduktes

500 mg des Oxydationsproduktes nahmen wir in möglichst wenig wasserfreiem Pyridin auf und fügten 3 ccm frisch destilliertes Essigsäureanhydrid zu. Wir erhitzen nun zwei Stunden bei einer Badtemperatur von 50—60° und ließen dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, worauf wir das Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestillierten. Es blieb ein rotbrauner Rückstand, den wir nach dem Trocknen pulverisierten und mit Aether erschöpfend extrahierten. Es schieden sich an der Kölbchenwandung bald hellgelbe Krusten ab. Die Ausbeute betrug auf 4 g abgebautes Scoparin nur 40 mg Acetylierungsprodukt. Die Hauptmenge, ein brauner Stoff, war scheinbar viel höher molekular. Wir versuchten ihn aufzuarbeiten, doch resultierte nichts Positives.

Den ätherlöslichen Anteil nahmen wir in siedendem Alkohol auf. Nach dem Behandeln mit etwas Tierkohle schieden sich aus dem farblosen Filtrat in der Kälte lange, feine Nadeln ab vom Smp. 210—212°. Bei 204° begann die Substanz zu sintern, das Schmelzen verlief unter Gelbfärbung. Die Verbindung hatte einen Methoxylgehalt von 4,77 %.

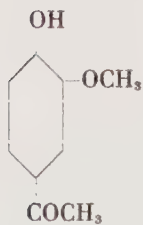
Analysenwerte: C 57,02 % H 5,08 %

Verseifung des Acetylierungsproduktes

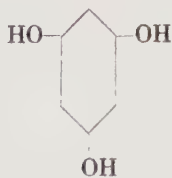
Aus der Mutterlauge gewonnene Substanz versetzten wir mit 1,5 ccm 1-n Natronlauge. Wir ließen sie vier Stunden bei Zimmertemperatur unter einem Stickstoffstrom stehen. Die weiße Verbindung ging allmählich unter Gelbfärbung in Lösung. Beim Ansäuern schied sich eine geringe Menge eines Niederschlages aus, der in Wasser mit Eisen-III-chlorid eine starke, rotbraune Reaktion gab. Auf eine weitere Untersuchung mußten wir verzichten.

Konstitution des Scoparins nach M. Mascrè und G. Paris

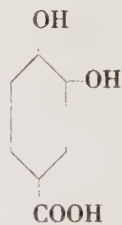
1. Abbauprodukte mit Alkali:



Acetovanillon

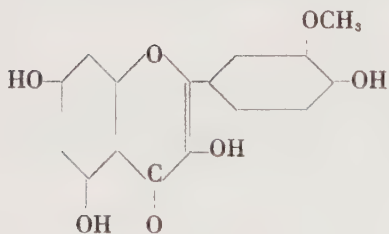


Phloroglucin

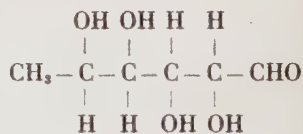


Protocatechusäure

2. Abbauprodukte mit Rhamnodiastase:

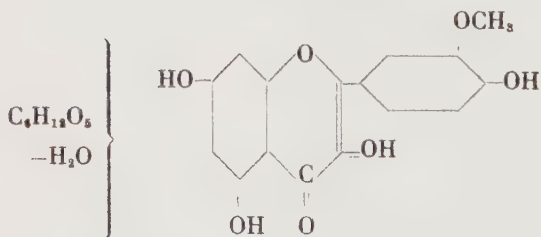


Methyläther des Quercetins



Rhamnose

3. Scoparin:



Literaturverzeichnis

1)	Arch. Pharm.	246	272	(1908)
2)	A.	14	206	(1834)
3)	Arch. Pharm.	273	357	(1935)
	Arch. Pharm.	275	474	(1937)
4)	Z. exp. Path. & Ther.	19	483	
5)	J. Pharm. Chim.	27	374	(1938)
6)	J. Pharm. Chim.	27	325	(1938)
7)	Arch. Pharm.	281	269	(1943)
8)	C. R.	203	543	(1936)
9)	Bl. 5		633	(1938)
10)	Helv.	29	1544	(1946)
11)	Bl. 5		31	(1937)
	C. R.	201	1301	(1935)
12)	A.	78	15	(1851)
13)	C. R. Séances Soc. Biol.	133	49	(1940)
14)	A.	138	190	(1866)
15)	M.	14	202	(1893)
16)	M.	15	316	(1894)
17)	P. Ch. S.	15	123	(1899)
18)	M.	39	253	(1918)
19)	M.	47	379	(1926)
20)	C. R.	204	1581	(1937)
21)	C. R.	204	1270	(1937)

Lebenslauf

Am 31. Mai 1923 wurde ich als Bürger von Menzingen (Kt. Zug) in Frick (Kt. Aargau) geboren. Zwei Jahre später übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Baden, wo ich auch fünf Jahre die Gemeinde- und drei Jahre die Bezirksschule besuchte. Hierauf trat ich im Frühjahr 1938 in die 3. Klasse des kantonalen Realgymnasiums in Zürich über, das ich 1942 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich immatrikulierte mich nun an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich. Ein Jahr später bestand ich das erste mediz. propädeutische Examen. Im Sommer 1944 entschloß ich mich, meine Studienrichtung zu ändern und mich nun der Chemie zuzuwenden. Nachdem ich ein Semester an der ETH. absolviert hatte, immatrikulierte ich mich im Herbst 1944 an der phil. Fakultät II der Universität Zürich.

Im Sommer 1946 konnte ich mit dem experimentellen Teil meiner Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer beginnen. Nachdem ich die Prüfungen in Mathematik, Zoologie, Physik und physikal. Chemie abgelegt hatte, absolvierte ich das Schlußexamen bei Prof. Dr. Paul Karrer anfangs Februar 1949.

